

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局(43) 国际公布日:
2004年10月7日 (07.10.2004)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2004/084915 A1

(51) 国际分类号: A61K 31/7008, A61P 31/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000280

(22) 国际申请日: 2004年3月29日 (29.03.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权: 03108278.5 2003年3月27日 (27.03.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国人民解放军第三军医大学(THIRD MILITARY MEDICAL UNIVERSITY, CHINESE PEOPLE'S LIBERATION ARMY, P.R. OF CHINA) [CN/CN]; 中国重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, Chongqing 400038 (CN).

(72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 徐启旺(XU, Qiwang) [CN/CN]; 刘俊康(LIU, Junkang) [CN/CN]; 袁泽涛(YUAN, Zetao) [CN/CN]; 中国重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, Chongqing 400038 (CN).

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN).

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: USE OF N-ACETYL-D-AMINOGLYCOSAMINE IN TREATMENT OF NON-SPECIFIC INFLAMMATIONS RELATED TO PHYSICAL OR CHEMICAL FACTORS

(54) 发明名称: N-乙酰氨基葡萄糖在治疗和控制物理化学因素致非特异性炎症中的应用

(57) Abstract: The invention relates to the use of N-acetyl-D-an-quinoglycosamine in preparation of drugs for treatment of non-specific inflammations related to physical or chemical factors, or for control of symptoms thereof. N-acetyl-D-aminoglycosamine as an active ingredient in formulations is used in treatment of non-specific inflammations related to physical or chemical factors, with significant therapeutic effects and no side effects.

(57) 摘要

本发明涉及 N-乙酰氨基葡萄糖在制备用于治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症及控制症状的药物中的应用。以 N-乙酰氨基葡萄糖为主要活性成分的制剂用于物理、化学因素所致的非特异性炎症的治疗, 具有疗效显著、配制方便, 无副作用的优点。

N-乙酰氨基葡萄糖在治疗和控制物理 化学因素致非特异性炎症中的应用

技术领域

本发明涉及 N-乙酰氨基葡萄糖和其药物可接受的盐在治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症及控制症状中的应用，及 N-乙酰氨基葡萄糖和其药物可接受的盐在制备用于治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症及控制症状的药物中的应用。

背景技术

引起非特异性炎症的因素种类多样，其中常见的物理因素涉及灼热，曝晒，挤压，冷冻伤，钝性撕裂等；化学因素常见的有强酸、强碱灼伤或石灰烫伤等。机体在上述因素作用下可发生非特异性炎症，表示为局部充血、水肿、分泌渗出增加、疼痛，甚至出现皮肤损伤、坏死，但在局部不能查到特异的感染性病原体，故称为非特异性炎症。非特异性炎症发生的机理在于，正常情况下机体生命活动的各个层次相互协调，正常进行。当物理的或化学的变化因素急骤发生时，可直接破坏组织细胞的结构蛋白等成分，使细胞结构被破坏或引起细胞所处环境的恶化。此时原有的细胞代谢过程仍然延续，从而导致局部环境中乳酸、丙酮酸等三羧酸循环的中间产物堆积，并由于缺乏能量的供应和 H⁺的堆积，使溶酶体膜的稳定性降低，从而造成对自身细胞一系列的非特异性炎症过程。目前国内对外治疗非特异性炎症尚缺乏有效方法，常采用局部冲洗、湿敷和输液的支持疗法，主要是对抗继发感染，属于保守维持疗法，不能控制和阻止进一步的扩大损伤，因此需要开发新的治疗药物。

本发明人在进行“生物波”理论的研究过程中，建立了生物波动生长模型。经过研究认识到，这种波动有其内在的调节机制：

某些化学物质参与生物波动过程的调节，把病态的周期性慢波转变成正常的生理性混沌快波，这类物质被称为促波因子。经分离提纯和鉴定，确定一种促波因子为 N-乙酰氨基葡萄糖。N-乙酰氨基葡萄糖具有一般的手性药物的特点，又非同于一般的手性药物，而表现出两种对映体的相互转变的自体振荡过程。这种双相性改变赋予 N-乙酰氨基葡萄糖以一种随机性的与体内成分如细胞、亚细胞生物大分子等之间的高亲和力相互作用，从而稳定这些成分的构型、构象，阻止原有不良因素引起的改变继续扩大。

N-乙酰氨基葡萄糖是一种化学试剂，二十世纪九十年代以来陆续被用于治疗牙周炎（WO9102530A₁）、微生物感染（WO9718790A₃）、炎性肠病（WO9953929A₁）、角膜疾病（JP10287570A₂）、前列腺肥大（US05116615）等疾病以及美容（JP59013708A₂）、洗发制剂（JP2011505A₂）等。目前尚无人将其用于制备治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症和控制症状的药物制剂中。

本发明人惊异地发现，N-乙酰氨基葡萄糖及其药物可接受的盐能迅速有效地治疗物理和/或化学因素引起的非特异性炎症和控制症状，并且阻止损伤的进一步扩大，从而完成了本发明。

发明内容

因此，本发明的一个目的是提供 N-乙酰氨基葡萄糖及其药物学可接受的盐在治疗物理和/或化学因素引起的非特异性炎症中的应用。

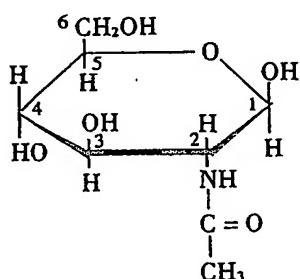
本发明的另一个目的是提供 N-乙酰氨基葡萄糖及其药物学可接受的盐在制备用于治疗物理和/或化学因素引起的非特异性炎症的药物中的应用。

本发明的再一个目的是提供治疗物理、化学因素引起的非特

异性炎症的方法，包括给病人包含有效量的 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐的药物组合物。

本发明的上述目的是这样实现的：采用 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐作为活性成分，任选地与本领域已知的各种药物赋形剂或载体结合，制备成水剂、酒剂、膏剂、散剂或注射剂型，用于治疗和控制物理和/或化学因素引起的非特异性炎症。

所述的 N-乙酰氨基葡萄糖全名为 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖，分子式为 C₈H₁₅NO₆，其结构式 (I) 表示如下：



可用于本发明的 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖的药物可接受的盐的实例包括但不限于：与无机酸形成的那些盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硼酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐和磷酸氢盐，以及与有机酸形成的那些盐，如柠檬酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲基硫酸盐、苦味酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐和葡萄糖-1-磷酸盐。

在本发明的药物组合物中，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐含量一般可为 0.1-10%重量。

如上所述，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐可以与本领域已知的各种药物赋形剂或载体结合，以制备成例如水剂、酒剂、膏剂、散剂或注射剂型。本发明的药物组合物可以通过各种途径给药，例如注射、口服、局部涂敷、局部清洗，或其组合。

根据药物组合物的剂型选择赋形剂或载体的种类和用量是本领域的公知技术。例如对于肠胃外给药，可以将本发明药物的活性成分 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐溶解或分散于例如注射用水，油性溶剂如脂油等，制成溶液或悬浮液。在肌内或静脉应用时可用稀释剂如注射用 0.9% 生理盐水、灭菌注射用水或 0.5% 盐酸利多卡因稀释，还可再用 5% 葡萄糖溶液或注射用 0.9% 生理盐水进一步稀释。或者，为了制备外敷用的软膏剂，可以使用例如凡士林作为赋形剂。

本发明的包含 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐的药物组合物可以每天单剂量给药或多剂量给药。本发明药物组合物的给药量根据给药对象的年龄、病情、需治疗的症状以及给药方式等而变。但一般对于体重约为 75 公斤成年病人来说，本发明的药物组合物以每天 1-100000 毫克的剂量给药，优选 10-10000 毫克，以活性组分计。

虽然不希望受特定理论的束缚，但是据信，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐通过调节生物波，促进细胞再分布和稳定不利环境下的溶酶体膜，从而治疗并控制非特异性炎症和阻止损伤的进一步扩大。该化合物几乎没有毒性，克服了激素等药物应用于非特异性炎症治疗所带来的诸多副作用。

具体实施方式

下面结合实施例进一步说明本发明及其有益效果，但是应该明白，这些实施例仅是为了举例说明本发明，而不在任何方面构

成对本发明范围的限制。

实施例 1. 式 (I) 化合物的促波试验

1、试验材料和方法：

1.1 样品：式 (I) 化合物纯品。

1.2 试验材料：

菌种：奇异变形杆菌应符合如下生化反应特征：动力(+)、尿素酶(+)、乳糖(-)、葡萄糖(+)、H₂S(-)、苯丙氨酸脱氨酶(+)。

培养基：改良 LB 培养基（组成成分：1% 胰蛋白胨、0.5% 酵母提取物、1% 氯化钠、0.1% 葡萄糖、0.002% TTC、PH7.2-7.4）。

1.3 试验方法：

对照样：在 LB 平板中心点种奇异变形杆菌，37 培养 9 小时；

试验样：在 LB 平板中加入终浓度为 0.5% 的式 (I) 化合物，同法点种奇异变形杆菌，37 培养 9 小时。

2、试验结果及评价：

在对照样中显示出不断向外扩展，间隔 3 小时的同心环；在试验样中，不但形成每隔 3 小时出现的同心环，而且与对照相比，在每条环上显示出许多细小的波动环。

本试验采用生物波波动试验模型，用以研究式 (I) 化合物的促波作用，结果可见式 (I) 化合物不仅可以使细菌细胞表现正常的生物波特征，而且使这种波动表现出更加微细的波动方式，表明式 (I) 化合物对生物波动是有促进作用的。这种促波作用有助于解释式 (I) 化合物治疗物理和/或化学因素引起的非特异性炎症及其症状控制的机理。

实施例 2. 式 (I) 化合物的毒理试验

进行式（I）化合物的毒理试验，包括：

1、急性毒理试验：包括口服、静脉注射和最大极限量给药试验；

2、Ames 试验；

3、小鼠骨髓细胞微核试验；

4、鼠精子畸性试验；

5、小鼠睾丸染色体畸变试验；

6、慢性致死试验；

7、亚慢性毒性（90 天喂养）试验；

8、传统致畸试验；

试验结论表明：式（I）化合物急性毒性试验剂量超过 2g/kg 时，仍未出现急性中毒反应；在长期毒性试验中，最高剂量已达到 1g/kg，经四周试验观察，未出现中毒反应；在生殖试验中，从常规剂量 7mg/kg 喂小鼠，经三次传代，证明式（I）化合物对小鼠受孕、妊娠、分娩、哺乳及仔鼠发育均无影响。这些试验证明式（I）化合物属无毒物质。

实施例 3. 动物试验

1、烧伤试验：

选择 Wistar 大鼠 20 只，随机分为 2 组，即对照组和试验组。两组均采用纱布蒸馏水热捂的办法，造成烧伤模型。对照组动物不进行治疗，试验组动物采用“式（I）化合物”固体粉末敷在局部治疗。结果 3 天后，试验组大鼠有 8 只结痂，而对照组大鼠只有 2 只大鼠结痂，且痂下仍有脓液积聚，两者在烧伤反应上有明显区别。

当用 N-乙酰氨基葡萄糖盐酸盐代替 N-乙酰氨基葡萄糖进行试验时，试验组大鼠有 6 只结痂，创面修复完好，与对照组有显

著差别。

2. 钝性撕裂动物试验

随机选取昆明种小鼠 30 只，随机分为 2 组，即对照组 10 只和试验组 20 只。两组均采用钝性撕裂的方法，对小鼠后肢的大腿肌肉造成钝性撕裂后组织的非特异性损伤。表现为受伤侧肢体不能自由伸屈和随意运动，局部肿胀，疼痛（不能触摸）。对照组 10 只小鼠正常饲养，试验组给 N-乙酰氨基葡萄糖水溶液，药物浓度为 5% 重量，10 只以腹腔注射，10 只以局部肌肉注射方式给药，注射量均为 1 毫升。结果用药 7 天后，两组之间动物反应不同。对照组动物病变在原有基础上继续发展或维持，有 4 只发展为受伤侧肢瘫痪，并且另有 4 只伸屈功能障碍。试验组小鼠除 1 只瘫痪外（出现于腹腔注射组），其余均可自由地活动。两组相比，差别非常显著。

该试验中当用 N-乙酰氨基葡萄糖硫酸盐代替 N-乙酰氨基葡萄糖时（剂量、给药方法等均同上），得到同上所述相近的结果。试验组有 2 只小鼠出现伸屈功能障碍，2 只受伤侧肢瘫痪，与对照组相比，有较明显差别。

实施例 4. 烧伤治疗试验

在第三军医大学西南医院烧伤科联合研究中，曾选择 10 例烧伤病人，在其自愿情况下对创面使用 N-乙酰氨基葡萄糖无菌散剂，使用剂量根据创面大小不等，连续使用 3 天，从第 4 天起观察，可见创面四周的新生组织不断生出，每天向中心扩张 1-2mm，同时伴随水肿减轻，血管慢慢收缩，分泌物减少。

实施例 5. 外伤治疗试验

收集 8 例外伤患者，多为面部和前臂擦伤。以 N-乙酰氨基葡

葡萄糖少许与凡士林加在一起制成涂膏，浓度为 1 克/10 克，涂在患部，使用剂量根据创面大小不等，连用 3 天。可见面部擦伤创面迅速愈合并且面部不留疤痕。

实施例 6. 冷冻伤治疗试验

在学员中观察 20 名具有不同程度冷冻伤的患者，试验组采用 N-乙酰氨基葡萄糖 10% 重量水溶液局部给药，根据症状和个体情况，给药剂量分别为每日 1 毫升至 10 毫升不等。试验组表现为早期恢复，进而消炎消肿。另 10 名对照组，症状一直持续，红、肿、痛的炎性表现明显。

权 利 要 求

1. N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐在制备用于治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症的药物中的应用。
2. 权利要求 1 的应用，其中所述药物为水剂、酒剂、膏剂、散剂或注射剂型。
3. 权利要求 1 或 2 的应用，其中所述药物中 N-乙酰氨基葡萄糖的浓度为 0.1-10%重量。
4. 权利要求 1 或 2 的应用，其中所述药物以 1-100000mg/天/75 公斤体重的剂量给药，剂量以活性组分计。
5. 治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症的方法，包括给病人包含有效量的 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐的药物组合物。
6. 权利要求 5 的方法，其中所述药物组合物为水剂、酒剂、膏剂、散剂或注射剂型。
7. 权利要求 5 或 6 的方法，其中所述药物以 1-100000mg/天/75 公斤体重的剂量给药，剂量以活性组分计。
8. N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐在治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2004/000280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷: A61K31/7008, A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Medical Abstracts, CNKI

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, WPI, PAJ, CA, MEDLINE, CNKI, glucosamine,acetyl, 氨基葡萄糖,葡萄糖胺, 乙酰

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US4772591, 20. Sept. 1988, See entire document	1-4
A	EP0372730, 13. Jun. 1990, See entire document	1-4
A	WO90/08549, 9. Aug. 1990, See entire document	1-4
A	US5217962, 8. Jun. 1993, See entire document	1-4
A	CN1372931A, 9. Oct. 2002, See entire document	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 24, Jun. 2004(23.06.2004)	Date of mailing of the international search report 08 · JUL 2004 (08 · 07 · 2004)
Name and mailing address of the ISA/ 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer Jiang Hu  Telephone No. 86-10-62085236

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000280

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 5-8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
claims 5-8 are directed to methods of treatment of the human/animal body.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000280

A. 主题的分类

IPC: A61K31/7008, A61P31/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国药学文摘, CNKI

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, WPI, PAJ, CA, MEDLINE, CNKI, glucosamine, acetyl, 氨基葡萄糖, 乙酰

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US4772591, 1988 年 9 月 20 日, 全文	1—4
A	EP0372730, 1990 年 6 月 13 日, 全文	1—4
A	WO90/08549, 1990 年 8 月 9 日, 全文	1—4
A	US5217962, 1993 年 6 月 8 日, 全文	1—4
A	CN1372931A, 2002 年 10 月 9 日, 全文	1—4

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

24. 6 月 2004(23.06.2004)

国际检索报告邮寄日期

08. 7 月 2004(08.07.2004)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

电话号码: (86-10)62085236



第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第 1 页第 2 项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 5—8

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

权利要求 5—8 涉及人或动物的治疗方法

2. 权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,

具体地说:

3. 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第II栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: 申请人的异议书随附加检索费同时提交。
 支付附加检索费时未提交异议书。